**VEREPREPARAATIDE SPETSIFIKAADID**

**Informatsioon verepreparaatide kasutajatele**

# 1. Sissejuhatus

Verepreparaadid on verest valmistatud või toodetud ning nõuetekohaselt pakendatud ja märgistatud ravimid, mis sisaldavad üht või mitut vere koostisosa *(Vereseadus §2).*

Verepreparaatide koostis võib suurel määral varieeruda *ning need võivad põhjustada bioloogilist päritolu ainetele omaseid kõrvalnähte.* Verepreparaatide kasutamisel peab alati kaaluma ja võrdlema oodatavat kasu võimalike ohtudega. Üks võimalikest ohtudestonnakkushaiguste tekitajate ülekanne.

Juhul, kui veri on kogutud nakkushaiguste tekitajatega nakatumise algperioodis, nn. aknaperioodis, ei ole võimalik nakkushaiguste tekitajate esinemist uuringutega kindlaksteha. Verepreparaatide ohtlikkust ei ole võimalik täielikult välistada, mistõttu nende ülekanne peab olema põhjalikult läbi kaalutud ja täielikult näidustatud.

|  |
| --- |
| **Verepreparaatide kasutamine on õigustatud ainult nendel juhtudel, *mille korral teiste vahenditega ei ole võimalik oodatavaid ravitulemusi saavutada.*** |

Informatsioon verepreparaatide kasutajatele: „**Verekeskuses valmistatavate verepreparaatide spetsifikaadid*”*** on koostatud verepreparaatide tootmisspetsifikaatide alusel.

# 2. Komponentteraapia põhimõte

Kaasaegne transfusioonravi on orienteeritud komponentteraapia põhimõtetele, s.o puuduoleva verekomponendi asendamisele.

|  |
| --- |
| **Transfusioonteraapia eesmärgiks on:**   * **veremahu säilitamine;** * **O2 transpordivõime tagamine;** * **hüübimishäirete korrigeerimine;** * **immunoloogilise defitsiidi korvamine.** |

*Ülevaltoodud põhjustel* on oluline verepreparaatide vastavus kindlaksmääratud kvaliteedinõuetele. *Kuna aga* verepreparaatide kõrge puhtusastme saavutamine on raske ning *mitte ilmtingimata* vajalik, siis labiilsete verepreparaatide koostise varieerumine on lubatud küllaltki laiades piirides.

Tänapäeva meditsiin kasutab verepreparaate laialdaselt ning igal abivajajal on õigus neid saada nõutavas koguses.

# 3. Verepreparaatide liigid

Verepreparaadid jagatakse kahte suurde rühma:

* verekomponendid (labiilsed verepreparaadid ka täisveri);
* plasmaderivaadid.

**3.1. Verekomponendid**

Verekomponent on täisveri või verepreparaat, mis on valmistatud täisverest või kogutud otse doonorilt ning mis sisaldab ühe või mitme doonori vere koostisosi *(Vereseadus §2, p.3).*

Verekomponente valmistatakse vastavalt verekeskuses kehtivatele metoodikatele ühest või mitmest veredoosist tsentrifuugimise, separeerimise, filtreerimise, külmutamise, pesemise, kiiritamise abil või saadakse afereesimeetodil. Verekomponendid on suhteliselt lühikese kehtivusajaga (v.a värskelt külmutatud plasma) ning võivad olla *patogeenredutseeritud või patogeenredutseerimata.*

*Patogeenredutseeritud toote korral omab verekott vastavat märgistust.*

|  |
| --- |
| **Verekomponentideks on:**  **täisveri, erütrotsüütide suspensioon, värskelt külmutatud plasma, trombotsüütide kontsentraat ja krüopretsipitaat.** |

**3.2. Plasmaderivaadid**

Plasmaderivaat on verepreparaat, mis on tööstuslikult toodetud paljude doonorite vereplasmast ja sisaldab mõnda kindlat vereplasma koostisosa *(Vereseadus §2, p.4).*

Plasmaderivaadid on viiruselimineeritud ja -inaktiveeritud kõrge puhtusastmega inimplasma valgud kehtivusajaga üle aasta ning on registreeritud Ravimiametis.

|  |
| --- |
| **Plasmadervaatideks on:**  **albumiinilahused, immunoglobuliinid ja hüübimisfaktorid.** |

# 4. Verekomponentide kvaliteedi tagamine

## 4.1. Üldpõhimõtted

Verekeskus toodab ravimeid inimverest. Eestis on välja töötatud ja vastu võetud transfusioonmeditsiini korraldav seadusandlus. Vereseadus, mis kehtestab doonori ja retsipiendi tervise kaitse eesmärgil inimvere käitlemise nõuded ning vere käitlemise korralduse ja sellega seotud Sotsiaalministri määrused, on kooskõlas Euroopa Nõukogu (EN) ja Maailma Tervishoiuorganisatsiooni (MTO) regulatiivsete dokumentidega. Verepreparaatide tootmisel *kehtivad* ka kõik ravimite tootmiseks kehtestatud eeskirjad. *Mainitud* dokumentide alusel on välja töötatud verekeskuse kvaliteedi tagamise süsteem ja „Verekeskuse Head Tootmistavad“, nõuded doonorite valikule ja verekomponentide valmistusprotsessile, kvaliteedinõuded verekomponentidele ja kvaliteedi kontrolli süsteemile, nõuded kasutatavatele materjalidele ja seadmetele.

Kõik standardid ja kvaliteedinõuded (doonorile, doonoriverele, uuringutele, protsessidele, materjalidele, seadmetele jne) on kirjeldatud Eesti Vereteenistuse Infosüsteemis (edaspidi: EVI).

EVI väljatöötamise aluseks on võetud vereteenistuses *kasutamiseks* *ette nähtud* *rahvusvaheline* standard ISBT 128. Sellega on seotud *kogu* *vere käitlemise* *protsess* ning EVI on tähtsaim lüli *verevalvsuse ja jälgitavuse süsteemi toimimisel ja* verekomponentide kvaliteedi ja ohutuse tagamisel.

**Verekeskuse kvaliteedi tagamise süsteem tugineb järgmistele põhimõtetele:**

* verekomponentide valmistamine on vastavuses verekeskuses kehtivate juhistega;
* valmistusprotsessis kasutatavad materjalid on valideeritud ja heaks kiidetud;
* kõik seadmed on *valideeritud*, regulaarselt hooldatud ning kontrolli all;
* kogu tootmisprotsess on valideeritud ning protsesside revalideerimine on plaanipärane;
* verekomponentide valmistusprotsesside valideerimise tulemusena on kindlaks määratud protseduuride standardid ning välja töötatud verekomponentide kvaliteedi standardid ja kvaliteedi kontrolli süsteem;
* kvaliteedinäitajate monitooring toimub regulaarselt. Iga kuu koostatakse kvaliteedinäitajate statistiline kokkuvõte ja analüüs;
* kõik tootmisprotsessis aset leidnud mittevastavused registreeritakse;
* välja on töötatud personalipoliitika. Verekeskuse personal on läbinud vastava väljaõppe ja sellele järgnenud teadmiste ja oskuste kontrolli. Personali jätkukoolitused ja kvalifikatsiooni hindamised toimuvad regulaarselt ja plaanikohaselt;
* välja on töötatud ja juurutatud klientide (haiglad, doonorid, koostööpartnerid jne) kaebuste ja ettepanekute registreerimise ja lahendamise süsteem;
* verekomponentide valmistusprotsessi kaasajastatakse kooskõlas vereteenistuse arenguga ja vastavalt EN ja MTO soovitustele;
* kõik muudatused valmistusprotsessis on kontrolli all;
* kvaliteedisüsteemi efektiivsuse jälgimiseks on rakendatud kvaliteediauditite süsteem;
* verekeskuse juhtkond hindab regulaarselt verekomponentide valmistusprotsessi nõuetekohasust ja kvaliteedisüsteemi toimivust.

|  |
| --- |
| **Toimiv kvaliteedisüsteem tagab toodete stabiilsuse.** |

## 4.2. Isiku doonoriks sobivuse hindamise kriteeriumid ja hindamise kord

Doonorite valikul lähtutakse EN-s ja Euroopa Ühenduses heaks kiidetud tasuta vabatahtliku doonorluse põhimõtetest. Isiku doonoriks sobivuse hindamise aluseks on EN ja MTO *ettekirjutused* ning Sotsiaalministri *vastavasisuline määrus.*

**Doonoriverele, mida kasutatakse lastedooside valmistamiseks on kehtestatud täiendavad nõuded:**

* doonor peab olema vähemalt üks kord varem verd loovutanud;
* ajavahe eelmisest vereloovutusest ei tohi olla pikem kui kaksteist kuud;
* *plasma valmistamiseks valitakse meesdoonoreid.*

Rangemate valikukriteeriumide abil püütakse vähendada viiruste ülekandumise *ja transfusioonreaktsiooni TRALI*  võimalikku riski.

## 4.3. Kohustuslikud doonorivere uuringud

Kohustuslikud doonorivere uuringud teostatakse alati igal vereloovutusel ning uuringute tulemused laienevad igale üksikule verekomponendile.

***Doonorivere Hb määramine enne igat vereloovutust.***

**Immunohematoloogilised uuringud:**

* veregrupp ABO-süsteemis;
* Rh-kuuluvus D-antigeeni esinemise alusel;
* K-antigeen Kell süsteemis;
* erütrotsütaarsed antikehad.

**Uuringud nakkushaiguste tekitajate suhtes**:

* HI viirus (HIV antigeen ja antikeha, HIV RNA);
* B hepatiidi viirus (viiruse pinnaantigeen – HBsAg, *HBV DNA*);
* C hepatiidi viirus (HCVantikehad, HCV RNA);
* süüfilise tekitaja (*Treponema pallidumi* vastased antikehad).

Uuringutel kasutatavad meetodid vastavad EN ja MTO poolt esitatavatele ettekirjutustele ja vabariigis kehtivatele nõuetele. Uuringutel kasutatavad uuringukomplektid on heaks kiidetud pädevate ja selleks volitatud isikute poolt. Doonorivere uuringud on automatiseeritud ning tagatud on uuringutulemuste automaatne ülekanne verekomponentide vabastamisega seotud EVI-sse.

Aknaperioodi pikkus alates nakatumisest(doonorivere uuringuteks heaks kiidetud meetoditel):

* HI viirus 8-10 päeva;
* C-hepatiidi viirus 7-8 päeva;
* B-hepatiidi viirus 30 päeva;
* Süüfilis 30 päeva.

## 4.4. Verekomponentide koostise kvaliteedi kontroll

Verekomponentide koostise kvaliteedi kontroll on regulaarne ja toimub vastavalt verekeskuses kehtivale verekomponentide kvaliteedi kontrolli programmile. Standardverekomponentide ehk põhitoodete koostise kvaliteedi kontroll hõlmab vähemalt 1% doonoriverest valmistatud tooteid.

Haigla eritellimisel valmistatavad verekomponendid saadakse standardverekomponentide edasisel töötlemisel ja kuuluvad regulaarse kontrolli alla *kindlaks määratud kvaliteedinäitajate osas.*

## 4.5. Verekomponentide mikrobioloogiline ohutus

Verekeskuses on rakendatud meetmed doonorivere bakteriaalse saastuse vältimiseks ja kontrolliks. **Doonorivere kogumiseks** kasutatakse spetsiaalseid kottsüsteeme, vere kogumisel täidetakse esimesena doonorivere uuringute teostamiseks ette nähtud proovivõtukott *misjärel* jätkub doonorivere kogumine põhikotti. Selliselt uhutakse veeni punkteerimisel verre sattunud võimalikud punktsioonikoha naha süvakihtides olevad mikroobid proovivõtukotti ning välditakse maksimaalselt mikroobide sattumist põhikotti.

**Verekomponentide mikrobioloogilisel kontrollil** kasutatakse automaatset külvide inkubeerimisseadet BacT/ALERT 3D, mis võimaldab jälgida aeroobsete ja anaeroobsete mikroobide kasvu reaalajas ning hinnata mikroobide kasvu komponentidest võetud proovides kogu inkubatsiooni aja jooksul.

**Kõik valmistatavad trombotsüütide kontsentraadid** on mikrobioloogilise kontrolli all kuni säilivusaja lõpuni. Kuna ühe 4BC trombotsüütide kontsentraadi valmistamisel kasutatakse nelja vereannetust ning trombotsüütide kontsentraadid on soodsaimaks keskkonnaks mikroobide kasvuks (säilitakse to +22 ± 2oC), on trombotsüütide kontsentraatide mikrobioloogilise külvi alusel võimalik hinnata kogutud veredooside ja neist valmistatud verekomponentide mikrobioloogilist ohutust. Seadmel BacT/ALERT korduvpositiivse tulemuse andnud proov saadetakse kinnitavale uuringule. Mikroobide kasvu tuvastamisel teostatakse mikroobi identifitseerimine ja vajadusel antibiootikumidele tundlikkuse määramine.

*Mikroobide kasvuga* seotud trombotsüütide kontsentraat akteeritakse ja hävitatakse, lähtedonatsioonidest valmistatud teised verekomponendid peetakse kinni. Haiglatele väljastatud, kuid kasutamata jäänud verekomponendid kutsutakse tagasi. *Juhtumiga seotud trombotsüütide kontsentraadi ja/või erütrotsüütide suspensiooni ülekandmisel teavitatakse raviarsti mikrobioloogiliste uuringute tulemustest.*

## 4.6. Verekomponentide vabastamise reeglid

Kõiki valmistatud verekomponente hoitakse karantiinis seni, kuni on langetatud otsus nende vabastamise või *kinni pidamise*, akteerimise ja hävitamise kohta.

*Verekomponentide vabastamise aluseks on iga üksiku verekomponendi kontrollnäitajad ning kogu vere käitlemise protsessi vastavus standardile.*

**Iga üksiku verekomponendi vabastamise aluseks on:**

* läbiviidud kohustuslike doonorivere uuringute tulemused;
* teostatud verekomponendi välisilme *ja mahu* kontrolli tulemused.

***Vabastamisele kuuluvate verekomponentide vere käitlemise protsessi hindamise aluseks on:***

* *vere käitlemise protsessi vastavus standardile;*
* *vere käitlemise protsessis aset leidnud kõrvalekalded.*

**Verekomponentide vabastamise tingimused:**

|  |
| --- |
| * **Verekomponendid on tunnistatud anti-HIV Ag/Ab Combo, anti-HCV, HBsAg, HIV RNA, HCV RNA, *HBV DNA*, süüfilise tekitaja ja erütrotsütaarsete antikehade suhtes negatiivseks;** * **Verekomponentidel on määratud ABO, RhD ja K-antigeen;** * **Verekomponentidel on kvaliteedinõuetele vastav välisilme ja maht;** * ***Kogu vere käitlemise protsess vastab standardile;*** * **Verekomponendid on varustatud standardetiketiga.** |

Verekomponentide koostise kvaliteedi kontrolli -ja mikrobioloogilised uuringud ei kuulu **iga** **üksiku** **verekomponendi** vabastamise kriteeriumide hulka.

Verekomponentide vabastamisel arvestatakse verekomponentide koostise kvaliteedi *ja mikrobioloogilise* monitooringu statistilisi tulemusi. Juhul, kui verekomponentide koostise kvaliteet ei vasta korduvalt kehtivatele nõuetele, kontrollitakse iga üksiku verekomponendi koostist ning verekomponendi vabastamine toimub uuringute tulemuste alusel ja kvaliteedijuhi loal.

*Mikrobioloogilisel* *monitooringul ilmnenud kasvu korral teeb verekomponentide vabastamise otsuse kvaliteedijuht.*

**Verekomponentide vabastamise kord**:

* EVI-s kontrollitakse *iga üksiku*verekomponentide kvaliteedi vastavust kirjeldatud *nõuetele*;
* *hinnatakse vere käitlemise protsessi vastavust standardile;*
* kvaliteedinõuetele vastavuse korral trükitakse tootele standardetikett;
* etiketitud verekomponentidele *vormistatakse* kvaliteedinõuetele vastavust tõendav dokument- sertifikaat;
* sertifikaat allkirjastatakse *selleks volitatud pädevate isikute* poolt.

*Juhul, kui vere käitlemise protsess ei vasta kehtivale standardile, annab loa verekomponentide vabastamiseks või kinni pidamiseks kvaliteedijuht.*

Ainult vabastatud verekomponente on lubatud anda üle valmistoodangu lattu säilitamiseks ja haiglatele väljastamiseks.

**Verekomponent loetakse kvaliteetseks, kui on täidetud alljärgnevad nõuded:**

|  |
| --- |
| **- verekomponendi valmistamise lähteaine – doonoriveri - vastab kehtestatud kvaliteedi-**  **ja ohutuse nõuetele;**  **- verekomponendi koostis vastab kvaliteedinõuetele ja on ette nähtud toimetugevusega;**  **- verekomponendi kvaliteedinäitajad on stabiilselt püsivad kuni kehtivusaja lõpuni;**  **- verekomponent on mikrobioloogiliselt ohutu, puudub bakteriaalne saastus;**  **- verekomponent on pakendatud sobivasse, nõuetekohasesse ja hermeetilisse pakendisse;**  **- verekomponent on märgistatud standardetiketiga;**  **- verekomponendi välisilme on nõuetekohane.** |

## 4.7. Verekomponentide etikett

Kõik verekomponendid on märgistatud standardetiketiga *(edaspidi: etikett).* Verekeskus kasutab rahvusvahelisele standardile (ISBT 128) vastavaid, visuaalselt ja elektroonselt loetavaid etikette.

Verekomponentide etikett tõendab, et verekeskuse poolt väljastatud verekomponendi kvaliteet vastab spetsifikaadile. Verekomponendi vastavust spetsifikaadile kontrollitakse EVI-s ning etiketti on EVI-st võimalik välja trükkida vaid sellisel juhul, kui verekomponendi standardi kirjeldus langeb kokku uuringute tulemustega. Etikett on oluliseks lüliks info edastamisel raviarstile seoses vajaliku teabega verekomponendi kohta. Etiketil oleva informatsiooni alusel on võimalik identifitseerida veredoos ning teostada jälgitavust doonorist patsiendini ja vastupidi.

**Etikett koosneb kahest osast: kleebitav osa ja rebitav lisa.**

Kleebitava etiketi osa formaat on 10x10 cm, rebitava etiketi osa formaat on 5x10cm. Trükivärv on must *ning mitte* laialivalguv. Trükitav tekst on selge ja hästi loetav.

Etiketil sisalduva informatsiooni moodustavad kindlaksmääratud märgised. Kõik olulised märgised trükitakse etiketil vöötkoodina. Iga vöötkoodi sümbolite all on sellele vastav selgelt loetav tekst.

**Nõutav informatsioon etiketil:**

* tootja nimi, aadress, registreerimise number;
* verekomponendi nimetus;
* veredoosi number (donatsiooni identifitseerimisnumber);
* kogus milliliitrites;
* ABO veregrupp;
* RhD, arvestades, et RhD-positiivne on D positiivne ja RhD-negatiivne on D negatiivne;
* K (Kell), arvestades, et K-positiivne on Kell positiivne ja K-negatiivne on Kell negatiivne;
* fenotüüp (juhul, kui määratakse);
* verevõtmise kuupäev;
* säilivusaja viimane kuupäev (mõnede komponentide kehtivusaeg määratakse täpsemalt: tund ja minut);
* verekomponendi valmistamise lühike iseloomustus;
* antikoagulandi nimetus;
* suspendeeriva lahuse nimetus ja kogus (juhul, kui lisatakse);
* säilitustemperatuur;
* tasuta (vabatahtlik ja tasustamata) või autoloogne donatsioon;
* vajadusel informatsioon, et toode on patogeenredutseeritud;
* informatsioon vereülekande filtri (170 – 200µm) kasutuse kohta;
* etiketil võib olla muu informatsioon või hoiatus arstile.

**RhD POSITIIVSE verekomponendi standardetiketi näidis**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | **10**  **9**  **8**  **7**  **6**  **5**  **4**  **3**  **1**  **2** | |

**1. Veredoosi number**

H050007004318

H0500 – SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla Verekeskus

07 – vereloovutuse aasta kaks viimast numbrit

004318– vereloovutuse järjekorra number (kuuekohaline)

- spetsiaalkood (00 – esmane etikett, 05- korduv etikett)

0

* + kontrollarv

**2. Veredoosi koguja ja verekomponentide valmistaja nimi, aadress ja registreerimise number**

SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla verekeskus

Ädala 2, Tallinn

Reg. nr. 90006399

**3. Vajalik lisainfo arstile**

Lisainfo sisu sõltub verekomponendi liigist.

**5**

Verekomponendi hinnakirja kood vastab verekomponendi liigile.

**4. Verekomponendi märgis ja nimetus**

**0056V01**

**0056** verekomponendi tootekood

**V** vabatahtlik, tasuta vereloovutus

(**A** - autoloogse vereloovutuse korral)

1. veredoosi jagamise aste (esimene erütrotsüütide suspensiooni doos, mis

on valmistatud antud veredoosist)

**Kogus 1 doos 239 ml**

**Verekomponendi nimetus: ERÜTROTSÜÜTIDE SUSPENSIOON (SAGM säilituslahuses)**

**5. Verekomponendi kogus ja valmistamise viis:**

450 ml täisverele on lisatud 63 ml konserveerimislahust (CPD), on eemaldatud

trombotsüütide-leukotsüütide kiht (BC – “Buffy coat”) ja on lisatud 100 ml SAGM säilituslahust.

**6. Veregrupp**

**A RhD POSITIIVNE on** trükitud valgel taustal musta värviga

**Ccee** Rh fenotüüp

**K -** Kell- kuuluvus negatiivne

**62BO** veregrupi vöötkood

**62** A Rh(D) positiivne

**B** Kell negatiivne ja Rh fenotüüp Ccee

**O** teised veregrupid määramata

**7. Kehtivusaeg**

**007128** 08. mai 2007

**0** sajand

**07** aasta kaks viimast numbrit

1. päeva aasta algusest

**8. Veredoosi kogumise aeg**

**007094** 04. aprill 2007

**0** sajand

**07** aasta kaks viimast numbrit

1. päeva aasta algusest
2. **Informatsioon etiketi rebitaval osal**

Informatsioon etiketi rebitaval osal on identne põhietiketil olevale informatsioonile.

Etiketil on järgmine informatsioon:

* veredoosi number
* verekomponendi märgis ja nimetus
* verekomponendi kogus
* veregrupp AB0 ja RhD
* K – antigeen (Kell)
* Rh -fenotüüp
* teiste veregruppide märgis (juhul, kui määratakse)
* kehtivusaeg

**RhD NEGATIIVSE verekomponendi standardetiketi näidis**

|  |
| --- |
|  |

**6**. Veregrupp **A Rh (D) NEGATIIVNE**  on trükitud mustal taustal valge värviga.

**4.8. Hoiatusetikett**

Kõik verekomponendid on märgistatud järgmise informatsiooniga kollase hoiatusetiketiga:

|  |
| --- |
| VEREKOMPONENT ON NÕUETEKOHASELT  UURITUD JA **NEGATIIVSEKS** TUNNISTATUD **HIV, HCV ja HBV** NAKKUSHAIGUSTE TEKITAJATE  SUHTES, MIS EI VÄLISTA TÄIELIKULT  NAKKUSHAIGUSTE ÜLEKANDMISE  VÕIMALUST |

# 5. Vereteenistuses kasutatav materjal

Vere kogumiseks, komponentide valmistamiseks ja säilitamiseks kasutatakse plastikkottide komplekte. Kotimaterjal ja selles olev lahus vastavad Euroopa Farmakopöa nõuetele ja omavad CE märgistust. Kottide komplektid on valmistatud plastikmaterjalist, mis verega kontaktis olles ei kahjusta vere kvaliteeti. Plastikkotid, milles säilitatakse trombotsüütide kontsentraati, on valmistatud hapnikku läbilaskvast plastikmaterjalist. Vajalik hapniku hulk sõltub trombotsüütide arvust tootes. Säilitamiseks sobivamaks kontsentratsiooniks on <1,5x109 trombotsüüti ühes milliliitris plasmas või spetsiaalses trombotsüütide säilituslahuses. Sellised tingimused võimaldavad säilitada trombotsüüte eluvõimelisena temperatuuril + 20°C…+ 24°C 5 *kuni* 7 päeva jooksul.

**5.1. Vere konserveerimiseks on plastikkotis järgmise koostisega konservant CPD (63ml 450ml vere konserveerimiseks):**

Na-tsitraat 2 H2O 2,63 g

Sidrunhape H2O 0,327 g

Na-bifosfaat H2O 0,251 g

Glükoos 2,55 g

Süstevesi kuni 100 ml

**5.2. Erütrotsüütide suspendeerimiseks on plastikkotis 100ml järgmise koostisega toitelahus SAGM:**

Na-kloriid 0,877 g

Adeniin 0,017 g

Glükoos 0,9 g

Mannitool 0,525 g

Süstevesi kuni 100 ml

Spetsiaalses toitelahuses säilib erütrotsüütide eluvõime ka sel juhul, kui eemaldatakse üle 90% plasmast. Adeniin ja glükoos aitavad säilitada ATF taset, mannitool tugevdab rakumembraane.

**5.3. Trombotsüütide suspendeerimiseks kasutatakse järgmise koostisega PAS II e. T-Sol säilituslahust:**

Na-tsitraat 2 H2O 2,94 g

Na-atsetaat 3 H2O 4,08 g

Na-kloriid 6,75 g

Süstevesi kuni 1000 ml

pH 7,2

# 6. Vere konserveerimise põhimõtted

Vere konserveerimiseks kasutatakse Euroopa Farmakopöa nõuetele vastavat antikoagulandi lahust CPD. Antikoagulandis olev tsitraat seob kaltsiumi ja hoiab ära vere hüübimise. Süsivesikute ainevahetuses oluliste ühendite lisamine pikendab punaliblede eluiga.

Punaliblede eluvõimet seostatakse kahe biokeemilise ühendiga: adenosiin-trifosfaadi (ATF) ja 2,3 bisfosfoglütseraadiga (2,3-BFG). ATF on energiarikas ühend, mis on vajalik erütrotsüütide energiavajaduste katteks (membraani elastsuse kindlustamine, membraani teatud transpordivõime tagamine). Glükoosi lisamine võimaldab ATF resünteesi. Sidrunhapet lisatakse antikoagulandile selleks, et saada vajalikku vesinikioonide kontsentratsiooni säilitamisaja alguses. Ilma selleta oleks veri liiga alkaalne. ATF taseme säilitamiseks sobib pH 5,0 – 5,2. Säilitamise kestel tõuseb vere happelisus ja langeb adenosiinnukleotiidide sisaldus. Adeniini sisaldava suspendeeriva lahuse lisamine võimaldab erütrotsüütidel sünteesida uusi adenosiinnukleotiide.

# 7. Doonorivere tsentrifuugimine

Tsentrifuugimine on kriitiline etapp verekomponentide valmistamisel.

Õigesti valitud režiimil korrektselt teostatud tsentrifuugimine tagab vererakkude soovitud kihistumise, *millega luuakse vajalik eeldus verekomponentide lahutamiseks separeerimise teel.*

Täisvere tsentrifuugimisel sõltub rakkude sadenemine rakkude suurusest ja tiheduse erinevusest ümbritseva keskkonna suhtes. Teistest faktoritest on oluline temperatuur (sellest sõltub viskoossus ja rakkude elastsus). Optimaalseks *täisvere* tsentrifuugimise temperatuuriks on + 20°C… + 22°C. Tsentrifuugimise esimeses faasis on rakke ümbritsevaks keskkonnaks plasma ja antikoagulandi segu. Kõige kiiremini sadenevad leukotsüüdid ja erütrotsüüdid. Edaspidise tsentrifuugimise käigus tõusevad leukotsüüdid rakumassi pinnale, seejärel sadenevad trombotsüüdid. Rakumassi pinnal asuvat leukotsüütide ja trombotsüütide kihti nimetatakse “*Buffy Coat*”-iks *(edaspidi: BC).* Erinevate komponentide saamiseks valitakse sobiva kiiruse ja kestvusega tsentrifuugimisprogramm.

# 8. Separeerimine

**8.1. Täisvere separeerimine**

Tsentrifuugitud täisvere kott paigutatakse ettevaatlikult automaatse täisvere separeerimispressi vahele ning pressitakse tsentrifuugimisel kihistunud vereosised hermeetilise süsteemi kaudu satelliitkottidesse. Separeerimise tulemusena saadakse plasma, BC ja erütrotsüüdid. Erütrotsüüdid suspendeeritakse separeerimisel SAGM toitelahuses, plasma külmutatakse. BC kasutatakse BC trombotsüütide kontsentraadi valmistamiseks.

**8.2. Aferees**

Aferees on protseduur, mille käigus tsitraadiga hüübimatuks muudetud veri suunatakse afereesiseadmesse. Tsentrifuugimise või filtreerimise teel kogutakse doonoriverest komponentide valmistamiseks valikuliselt ühte või mitut vereosist, ülejäänud vereosised kantakse doonorile tagasi.

*Afereesiprotseduuril valmistatud verekomponentide kvaliteet on võrdväärne filtreeritud verekomponentide kvaliteediga.*

*Verekeskuses on kasutusel järgmised afereesi protseduurid:*

* + *Plasmaferees - plasma kogumiseks;*
  + *Trombotsütaferees - trombotsüütide kogumiseks;*
  + *Erütrotsütaferees - erütrotsüütide kogumiseks;*
  + *Multikomponent - afereesiprotseduur kombineeritult erinevate vererakkude ja/või plasma kogumiseks.*

# 9. Filtreerimine

Filtreerimise eesmärgiks on vähendada leukotsüütide sisaldust verekomponendis. *Verekomponentide filtreerimiseks kasutatakse spetsiaalseid filtreid.*

**Leukotsüütide eemaldamine:**

* vähendab alloimmunisatsiooni ohtu;
* vähendab tsütomegaloviiruse ülekandmise ohtu;
* vähendab mikroagregaatide moodustumise võimalust;
* hoiab ära mittehemolüütilise palavikureaktsiooni.

Filtreerimine on eriti oluline, kui haigel on HLA süsteemi antikehad.

Pärast filtreerimist on jääkleukotsüütide arv <1x106 tooteühikus, millest enamiku moodustavad lümfotsüüdid. Sellise leukotsüütide sisaldusega komponent on aktsepteeritav alternatiivina CMV negatiivsele verele.

Filtreerimise läbiviimisel ühendatakse spetsiaalne filter voolikute steriilse ühendamise seadme abil verekomponendi koti külge. Seejärel lastakse verekomponendil vabalt läbi filtri voolata. Filter, millele leukotsüüdid filtreerimise protseduuri ajal sadenevad, on täidetud kiulise materjaliga (puuvill, akrüül jm). Filtreerimine ei kahjusta vere vormelementide eluvõimet. Filtreerimisprotseduur on verekeskuses valideeritud ja regulaarse kontrolli all. Eelnev ning regulaarsed kvaliteedikontrolli uuringud kindlustavad jääkleukotsüütide püsimise allpool lubatud piiri.

Erütrotsüütide suspensiooni filtreerimisel on erütrotsüütide kadu toote kohta 8-10%. Trombotsüütide kontsentraadi filtreerimisel on trombotsüütide kadu toote kohta 20 - 25%.

# Kiiritamine

Hoolimata leukotsüütide ning trombotsüütide kihi eemaldamisest ja filtreerimisest jääb verekomponenti teatud hulk jääkleukotsüüte, sealhulgas eluvõimelisi T-lümfotsüüte. Juhul, kui haige on immuunkomprimeeritud või verepreparaat on valmistatud lähisugulase verest, võivad lümfotsüüdid hakata prolifereeruma ja hävitama retsipiendi kudesid. Seda reaktsiooni nimetatakse **“transplantaat peremehe vastu” e. *graft-versus-host* reaktsiooniks*.*** Ioniseeritud kiirgusega on võimalik pärssida lümfotsüütide võimet prolifereeruda. Teistele vere osistele kiiritamine märkimisväärset mõju ei avalda.

***Kiiritamise üldiseloomustus***

*Vastavalt Euroopa Nõukogu soovitustele, on verekomponente soovitatud kiiritada ioniseeriva kiirgusega annuses 25-50Gy. Verekeskuses viiakse kiiritamise protseduuri läbi kasutades seadet “Gammacell 1000 Elite”. Kiirgusallikaks on tseesium-137, mille pooldumisaeg on 30 aastat ning kiiritamise kestus 3 minutit või enam.*

**Kiiritatud verekomponendi märgistus**

Kiiritatud verekomponent omab vastavat märgistust standardetiketil. Lisaks sellele on verekomponendi tagaküljel kiiritusprotsessi läbimist tõendav indikaatorkleebis.

**Näidustused**

Verepreparaatide kiiritamine on vajalik fataalse vereülekande reaktsiooni “transplantaat peremehe vastu” vältimiseks.

Antud reaktsiooni oht esineb juhul, kui:

* patsient on tugevalt immuunkomprimeeritud:
* patsiendid enne luuüdi või allogeensete tüvirakkude siirdamist;
* agressiivset kemoteraapiat ja immuunsupressiivset ravi saavad patsiendid;
* kaasasündinud või omandatud immmuunpuudulikkusega patsiendid;
* väikese sünnikaaluga (alla 1500g) enneaegsed vastsündinud;
* juhul, kui tegemist on üsasisese ülekandega ja/ või sellele järgneva verevahetuse

või ülekandega vastsündinule;

2) verepreparaat on valmistatud patsiendi sugulase verest või on veri valitud patsiendi jaoks HLA - kuuluvuse järgi.

# *Patogeenredutseerimine*

*Patogeenredutseerimise protsess võimaldab laias spektris viiruste, bakterite ja parasiitide patogeenredutseerimise. Verekeskuses afereesi trombotsüütide kontsentraadi patogeenredutseerimise protsessi läbiviimiseks kasutatakse Intercept patogeenredutseerimise komplekti koos Intercept Illuminator valgustusseadmega (edaspidi Intercept süsteem). Toote kvaliteedinõuded pärast töötlemist Intercept süsteemiga on vastavuses spetsifikaadis kirjeldatud kvaliteedinõuetega.*

# Plasma külmutamine ja sulatamine

Plasma külmutamine on kriitiline etapp värskelt külmutatud plasma valmistamisel. Ajavahemik vereannetusest plasma külmutamiseni on reeglina 6 –24 tundi.

Et tagada F VIII:c säilimist plasmas, peab plasma külmutamisel temperatuur plasmakoti südamikus langema temperatuurini -30°C maksimaalselt 60 minuti jooksul. **Külmutatud plasmakoti käsitlemine nõuab suurt ettevaatlikkust, sest plastik murdub kergesti.**

Enne ülekandmist sulatatakse plasma +37°C juures. Esialgu võib sulanud plasmas olla krüoglobuliinide helbeline sade, mis kaob, kui plasmas tõuseb temperatuur üle +10°C. Sulatatud plasma tuleb üle kanda võimalikult kiiresti (hiljemalt 4 tunni jooksul). Kord *juba* sulatatud plasmat ei ole lubatud korduvalt külmutada.

Plasma külmutamiseks kasutatavad seadmed ja protseduurid on valideeritud ja pideva kontrolli all. Haiglas peavad nii plasma sulatusprotsess kui *ka* sulatamisel kasutatavad seadmed olema pideva kontrolli all.

# Verekomponentide säilitamine

Verekomponentide säilitamisel on nõutav kindel ja püsiv temperatuur.

Säilitusseadmed on valideeritud ja regulaarse kontrolli all. Verekeskuses on välja töötatud ja juurutatud verekomponentide säilitustingimuste kontrollsüsteem. Igale verekomponentide liigile on määratud hoiatus-, alarm- ja verekomponentide kvaliteeti kahjustavad temperatuurid. Verekeskuses on alati töökorras reservsäilitusseadmed.

**13.1. Täisveri, erütrotsüütide suspensioonid**

Säilitatakse temperatuurivahemikus +2°C … + 6°C.

Erütrotsüüdid jäätuvad temperatuurivahemikus -0,5°C…-3°C *ning* ülessulamisel tekib hemolüüs. Juhul, kui külmutuskapis langes temperatuur alla 0°C, ei ole lubatud enam erütrotsüüte kasutada. Erütrotsüütide säilitamisel ei tohi temperatuur tõusta ka üle +10°C. Kui erütrotsüüdid on olnud toatemperatuuril üle 2 tunni, tuleb *erütrotsüütide suspensioon* üle kanda 4 tunni jooksul või akteerida.

**13.2. Värskelt külmutatud plasma ja krüopretsipitaat**

Kehtivusaeg sõltub säilitustemperatuurist:

36 kuud - temperatuuril -26°C ja madalam;

3 kuud - temperatuuri vahemikus -18°C …- 25°C.

**13.3. Trombotsüütide kontsentraadid**

Säilitatakse +20°C … +24°C.

Trombotsüütide kontsentraatide säilitamisel on oluline stabiilne temperatuur ja pidev aeglane liigutamine. Vältida *tuleb* vahu teket.

**13.4. Verekomponentide säilitamise nõuded vt lisas 2.**

**13.5. Verekomponentide säilitamise kord**

Verekeskuses on kvaliteedinõuetele vastav toodang eraldatud toodetest, mille kvaliteedinõuetele vastavus ei ole veel lõplikult määratud.

Vastavalt sellele eristatakse kaks verekomponentide säilitamisladu:

* **karantiiniladu;**
* **valmistoodangu ladu.**

**Karantiinilaos säilitatakse:**

|  |
| --- |
| * uurimata tooteid; * uuritud, kuid vabastamata tooteid; * kinnipeetud tooteid. |

**Valmistoodangu laos säilitatakse:**

|  |
| --- |
| * vabastatud tooteid. |

***13.6. Säilitustemperatuuri monitooring***

*Verekeskuses on kõik verekomponentide säilitusseadmed ühendatud temperatuuri automaatjälgimissüsteemiga, mis võimaldab ööpäevaringselt monitoorida säilitusseadmete temperatuuri, näitude automaatset mõõtmist ja salvestamist ning visuaalset vaatlust ja väljatrükkimist. Säilitusseadmete alarmtemperatuuride käivitumisel annab süsteem nii visuaalse kui ka hästi kuuldava helisignaali.*

# Verekomponentide väljastamine ja transport

Verekomponente väljastatakse verekeskustest ööpäevaringselt.

Väljastatakse ainult kvaliteedinõuetele vastavaid ja väljastamiseks vabastatud verekomponente. Verekomponentide transpordi kestel peavad olema tagatud komponendi säilitamiseks nõutavad tingimused. Transpordil kasutatakse kergelt puhastatavaid isotermilisi konteinereid. Erinevaid säilitustingimusi nõudvad verekomponendid paigutatakse erinevatesse konteineritesse. Verekomponentide transpordisüsteem on valideeritud ja peab tagama, et erütrotsüütide suspensiooni säilitustemperatuur ei tõuse üle +10°C maksimaalse transpordi aja (24 tundi) vältel. Külmutatud toodete *puhul* ei tohi transpordil säilitustemperatuur tõusta üle -20ºC. Trombotsüütide kontsentraatide transpordil peab olema tagatud trombotsüütidele optimaalne temperatuur +20ºC….+24ºC.

*Temperatuuri monitooringuks transpordi ajal kasutatakse spetsiaalseid temperatuuri mõõtmisseadmeid (digiloggerid). Temperatuurinäitude salvestamiseks paigutatakse mõõtmisseade koos verekomponendiga transportkonteinerisse. Mõõtmisseadmete infoprogramm võimaldab vaadelda ja vajadusel välja printida ning säilitada temperatuuri monitooringu graafikuid.*

Nõuded verekomponentide varudele on toodud lisas 3.

Verekomponentide veregruppide asenduste võimalused on toodud lisas 4.

# 15. Verekomponentide tagasikutsumine ja tagastamine

***Verekomponendi* tagasikutsumine**

Verekeskus registreerib kõik tootmisprotsessis aset leidnud kõrvalekalded (mittevastavused).

Vere käitlemisel ilmnenud **ohtlike kõrvalekallete** puhul peetakse tooted kinni ning verekeskus teavitab haiglat, kuhu juhtumiga seotud verekomponendid väljastati.

Olenevalt juhtumi tõsidusest, kutsub verekeskus juhtumiga seotud verekomponendid haiglast tagasi või annab haiglale juhtumi lahendamise ajaks korralduse verekomponentide kinnipidamiseks. V*ajadusel* teavitab verekeskus tagasikutsumise otsusest Ravimiametit elektroonselt või telefoni teel.

***Verekomponendi* tagastamine**

*Mittevastavuse põhjuse väljaselgitamiseks tuleb verekeskusest väljastatud mittekvaliteetsed või ebakorrektselt märgistatud verekomponendid tagastada.*

# 

# 16. Vereülekanne

Ohutu vereülekandeprotseduuri tagamiseks peab haiglas olema välja töötatud vereülekande kord ja toimuma regulaarne sellealane personali koolitus.

# 17. Vereülekande kõrvaltoimed ehk transfusioonireaktsioonid

|  |
| --- |
| Hoolimata standardiseeritud tootmisprotsessist ja nõuetekohaselt uuritud doonoriverest, ei ole kunagi võimalik täielikult välistada verekomponentide ülekandel ilmneda võivaid kõrvaltoimeid. |

**Verekomponentide ülekandel on võimalikud järgmised kõrvaltoimed:**

* varane ehk äge hemolüütiline reaktsioon;
* hiline hemolüütiline reaktsioon;
* septiline reaktsioon;
* allergilised reaktsioonid;
* äge kopsukahjustus (TRALI);
* mittehemolüütiline temperatuurireaktsioon;
* vereülekande järgne purpura (PTP);
* transplantaat peremehe vastu (GVHD);
* tsirkulatoorne ülekoormus;
* immunomodulatsioon;
* nakkustekitajate ülekandmine;
* hüperkaleemia.

Vereülekande reaktsiooni ilmnemisel tuleb täita „Transfusioonireaktsiooni protokolli“ teatise osa ja saata täidetud vorm verekomponendi väljastanud verekeskusele. Kõrvaltoimete registreerimine, nendest verekeskuse teavitamine ning reaktsioonide põhjuste analüüs on verevalvsuse süsteemi üks tähtsaim osa, mis aitab säilitada või parandada nii verekomponentide tootmisprotsessi kui ka raviprotsessi kvaliteeti.

**Rasket kõrvaltoimet** käsitletakse vastavalt sotsiaalministri *määrusele (kehtiv versioon)* „Verevalvsuse ning verekomponentide tagasikutsumise tingimused ja kord”. Raskete kõrvaltoimete loetelu on toodud määruses.

|  |
| --- |
| Raske kõrvaltoime ilmnemisel tuleb täita Sotsiaalministri määruse **lisas 1** toodud vorm ning pealkirjaga ***VEREVALVSUS***saata see elektrooniliselt aadressil:  [tatjana.plahhova@regionaalhaigla.ee](mailto:tatjana.plahhova@regionaalhaigla.ee)  ja cc: Vere.T[ellimus@regionaalhaigla.ee](mailto:ellimus@regionaalhaigla.ee) |

Retsipiendile nakkushaiguste ülekandmise korral algatab Verekeskus **tagasivaateprotseduuri.**

**Tagasivaateprotseduur on vajalik selleks, et:**

- selgitada välja probleemi ulatus ja riskiaste;

- pidada kinni juhtumiga seotud, kuid veel ülekandeks kasutamata verekomponendid;

- teha kindlaks juhtumiga seotud doonorid ning nendelt kogutud verest valmistatud

verekomponendid (tagasiulatavalt 12 kuu jooksul alates viimasest nakkustekitaja suhtes **negatiivsest** donatsioonist ning Creutzfeldt-Jakobi tõve puhul kõikidest, alates elus esimesest vereloovutusest);

- teha kindlaks retsipiendid, kellele need verekomponendid on üle kantud,

- täiendavalt uurida doonoreid;

- teostada vajalikud uuringud retsipientidele;

- otsustada doonori edaspidine sobivus doonorluseks.

Tagasivaateprotseduuri läbiviimiseks säilitab Verekeskus kõikide doonorivere seerumite näidiseid temperatuuril -50°C *ja madalam* viie aasta jooksul (vereseerumite arhiiv - vereproov igast donatsioonist).

# 

# 18. Verekomponendid

## 18.1. Täisveri (konservveri)

**Definitsioon**

Täisveri on transfusiooniks ette nähtud sobivalt doonorilt steriilsesse ja apürogeensesse kottsüsteemi antikoagulandile CPD võetud veri, mis on lähtematerjaliks verekomponentide valmistamisel.

Täisveri sisaldab kõiki vere koostisosiseid ja konserveerimiseks kasutatud antikoagulandi lahust. Värske täisvere omadused säilivad piiratud aja jooksul. Trombotsüüdid säilivad ainult toatemperatuuril. F VIII taseme languse ning leukotsüütide ja trombotsüütide funktsiooni halvenemise tõttu ei ole üle 24 *tunnine* täisveri sobiv hemostaatiliste häirete raviks.

Edaspidise säilitamise kestel suureneb Hgb hapnikuafiinsus, langeb hüübimisfaktorite aktiivsus (F VIII, V), trombotsüüdid kaotavad eluvõime, moodustuvad mikroagregaadid, rakkudest vabanevad kaaliumioonid ja leukotsüütide proteaasid ning aktiveerub plasma kallikreiin. Vereplasma pH nihkub happelises suunas.

**Üle 24 tunni säilitatud täisvere ülekandeks ei ole näidustusi.**

**Kvaliteedinäitajad:**

* doosi maht 450 ml ± 10 % ilma konservandi mahuta (konservandi maht on ~~–~~ 63 ml);
* Hb ≥ 45 g doosis.

**Näidustused:**

kasutada juhul, kui ei ole võimalik kasutada sobivaid verekomponente.

**Vastunäidustused:**

* aneemia ilma veremahu kaotuseta;
* plasma talumatus;
* leukotsüütide antigeenide vastane alloimmunisatsioon.

***Säilitamine:***

+20°C…+22°C juures, säilitada mitte kauem kui 24 tundi.

**Transport:**

sobival temperatuuril, isotermilises konteineris.

Transpordi ajal tuleb tagada säilitustemperatuur.

## 18.2. Erütrotsüütide suspensioonid

*Erütrotsüütide suspensioone valmistatakse kahel viisil:*

* *doonori täisverest;*
* *afereesimeetodil doonorivere kogumisel.*

***18.2.1. Täisverest valmistatud erütrotsüütide suspensioon***

***18.2.1.1.* Erütrotsüütide suspensioon vähese leukotsüütide sisaldusega**

**Valmistamine**

Komponent on valmistatud antikoagulant CPD-le võetud täisverest. Pärast tsentrifuugimist on verelt eemaldatud plasma ja leukotsüütide-trombotsüütide kiht ehk nn *BC*. Erütrotsüüdid on suspendeeritud 100ml toitelahuses SAGM (koostis: Na–kloriid, adeniin, glükoos, mannitool), mis parandab erütrotsüütide säilivusvõimet ja muudab toote konsistentsi ülekandeks sobivamaks.

BC eemaldamine tagab komponendis olevate leukotsüütide arvu vähendamise, esialgsest kogusest on leukotsüüte säilinud ca 20-30%. Järelejäänud leukotsüütidest enamiku (ca 90%) moodustavad neutrofiilid. Mikroagregaatide moodustumise võimalus on väiksem kui täisveres.

**Kvaliteedinäitajad:**

* doosi maht 210 -330 ml;
* hematokrit 0,50 – 0,70 L/L;
* hemoglobiin ≥ 43 g tooteühikus;
* leukotsüütide sisaldus < 1,2 x 109 tooteühikus;
* hemolüüs säilivusaja lõpul < 0,8 % erütrotsüütide massist.

**Näidustused:**

* asendusravi verekaotuse puhul;
* aneemia ravi.

**Vastunäidustused:**

* mitmesugused plasma talumatuse juhud;
* enneaegsed vastsündinud ja raua ülekoormuse riskiga retsipiendid;
* vastsündinute verevahetus.

**Säilitamine:**

+2o C…+6o C, säilivusaeg 35 päeva.

**Transport:**

sobival temperatuuril, isotermilises konteineris.

*Transpordi ajal tuleb tagada säilitustemperatuur.*

***18.2.2. Afereesi erütrotsüütide suspensioon***

# Valmistamine

## Afereesi erütrotsüütide suspensioon on valmistatud afereesimeetodil kasutades afereesiaparaati ja ühekordselt kasutatavat plastikkottide komplekti. Erütrotsüütide suspendeerimiseks on kasutatakse SAGM lahust. Toote kvaliteedinõuded on vastavuses filtreeritud erütrotsüütide suspensiooni kvaliteedinõuetega.

***Kvaliteedinäitajad:***

* *doosi maht ≥ 190 ml;*
* *hemoglobiin ≥ 40 g tooteühikus;*
* *hematokrit 0,50 – 0,70 L/L;*
* *leukotsüütide sisaldus < 1x106 tooteühikus\*.*

*\*nõue on täidetud, kui sellele vastab 90% analüüsitud proovidest.*

***Näidustused:***

*aneemiliste seisundite ravi, kui*

* *haigel kahtlustatakse leukotsütaarsete antikehade olemasolu;*
* *on oluline vältida leukotsütaarsete antikehade teket;*
* *on oluline vältida tsütomegaloviirsuse ülekannet.*

***Vastunäidustused:***

* *mitmesugused plasma talumatuse juhud;*
* *enneaegsed vastsündinud ja raua ülekoormuse riskiga retsipiendid;*
* *vastsündinute verevahetus.*

***Säilitamine:***

*+2o C...+6o C, säilivusaeg 35 päeva.*

***Transport:***

*sobival temperatuuril, isotermilises konteineris.*

*Transpordi ajal tuleb tagada säilitustemperatuur.*

**18.2.3. Erütrotsüütide suspensioon, filtreeritud.**

**Valmistamine**

*Täisverest saadud* vähese leukotsüütide sisaldusega erütrotsüütide suspensioon on lastud voolata läbi spetsiaalse erütrotsüütide filtreerimiseks ette nähtud filtri, mistõttu enamik leukotsüütidest on eemaldatud.

Komponent on aktsepteeritav alternatiivina CMV negatiivsele verele.

**Kvaliteedinäitajad:**

* doosi maht ≥ 190 ml;
* hemoglobiin ≥ 40 g tooteühikus;
* hematokrit 0,50 – 0,70 L/L;
* leukotsüütide sisaldus < 1x106 tooteühikus\*.

\*nõue on täidetud, kui sellele vastab 90% analüüsitud proovidest.

**Näidustused:**

aneemiliste seisundite ravi, kui

* haigel kahtlustatakse leukotsütaarsete antikehade olemasolu;
* on oluline vältida leukotsütaarsete antikehade teket;
* on oluline vältida tsütomegaloviirsuse ülekannet.

**Säilitamine:**

+2oC...+6oC, *säilivusaeg* 35 päeva.

**Transport:**

sobival temperatuuril, isotermilises konteineris.

*Transpordi ajal tuleb tagada säilitustemperatuur.*

**18.2.4. Pestud erütrotsüütide suspensioon**

**Valmistamine**

Vähese leukotsüütide sisaldusega erütrotsüütide suspensioon (vt punkt 17.2.1.) tsentrifuugitakse ning eemaldatakse supernatantne vedelik. Erütrotsüüte pestakse kolm korda 0,9 % NaCl lahusega. Pestud erütrotsüüdid suspendeeritakse 0,9% NaCl või SAGM lahuses.

**Kvaliteedinäitajad:**

* doosi maht sõltub lähtedoosist;
* hematokrit 0,65 – 0,75 L/L;
* hemoglobiin ≥ 40 g tooteühikus;
* hemolüüs valmistusprotsessi lõpus < 0,8 % erütrotsüütide massist;
* valgusisaldus viimases pesulahuses < 0,5 g \*\*.

\*\* selline valgusisaldus kindlustab IgA sisalduse alla 0,2 mg ühikus.

Komponendist on eemaldatud enamik plasma valkudest, leukotsüütidest, trombotsüütidest.

**Näidustused:**

aneemiliste seisundite ravi, kui:

* haigel on plasma valkude vastased antikehad, eriti anti-IgA;
* verekomponentide ülekande järgselt on esinenud raskeid allergilisi reaktsioone.

**Säilitamine:**

+2o C...+6o C.

***Säilivusaeg:***

24 tundi *suspendeeritud* 0,9 % NaCl lahuses;

72 tundi *suspendeeritud* SAGM lahuses.

**Transport:**

sobival temperatuuril, isotermilises konteineris.

*Transpordi ajal tuleb tagada säilitustemperatuur.*

**18.2.5. Kiiritatud erütrotsüütide suspensioon**

**Valmistamine**

Kiiritatud erütrotsüütide suspensioon saadakse verekomponendi ioniseeriva kiirgusega töötlemisel. Kiiritada on lubatud kuni 14 päevaseid erütrotsüütide suspensioone. Emakasiseseks ülekandeks ette nähtud preparaat valmistatakse mitte vanemast kui 5 päevasest doonoriverest. Enneaegsetele ja vastsündinutele massiivseks ülekandeks ette nähtud preparaat valmistatakse samuti mitte vanemast kui 5 päevasest verest. Kiiritamise tulemusena on enamus lümfotsüütidest inaktiveeritud, erütrotsüütidele ja trombotsüütidele olulist kahju tekitamata. Verekeskus on erütrotsüütide suspensioonide kiiritamise protseduuri valideerinud ning kontrollinud toote kvaliteeti kolme ööpäeva jooksul peale kiiritamist. Nimetatud ajaperioodi vältel ei täheldatud märkimisväärseid muutusi toote kvaliteedinäitajates.

Kiiritatakse kas vähese leukotsüütide sisaldusega erütrotsüütide suspensioone (vt punkt 17.2.1.) või vastavalt tellimusele eelnevalt töödeldud (filtreeritud, pestud, lastedoosideks jaotatud erütrotsüütide suspensioon, koosteveri ja üsasiseseks ülekandeks valmistatud erütrotsüütide suspensioon) erütrotsüütide suspensioone.

**Säilitamine:**

+2oC...+6oC

***Säilivusaeg:***

kiiritatud tooteid on lubatud säilitada 28 päeva jooksul alates doonorivere kogumisest.

Verekeskus soovitab kiiritatud erütrotsüütide suspensioonid ära kasutada 72 tunni jooksul peale toote kiiritamist.

**Emakasiseseks ülekandeks** ette nähtud preparaat tuleb ära kasutada 24 tunni jooksul peale kiiritamist.

**Enneaegsetele ja vastsündinutele** massiivseks ülekandeks ette nähtud preparaat tuleb ära kasutada 48 tunni jooksul peale kiiritamist.

Suurenenud hüperkaleemia riskiga patsientidele peab ülekanne toimuma võimalikult kiiresti peale kiiritamist, sest kiiritatud erütrotsüütide suspensiooni säilitamisel tõuseb tootes kaaliumi tase.

**Transport:**

sobival temperatuuril, isotermilises konteineris.

*Transpordi ajal tuleb tagada säilitustemperatuur.*

***18.2.6. Erütrotsüütide suspensiooni kasutamine***

**Erütrotsüütide suspensiooni (kõik liigid) ordineerimisel arvestada järgmisi aspekte:**

* fertiilses eas naistele, lastele ja erinäidustustega patsientidele kasutada ainult K-antigeeni (Kell) suhtes negatiivseks osutunud erütrotsüütide suspensioone (standardetiketil **K -** );
* ülejäänutel juhtudel võib kasutada  K-antigeeni (Kell) suhtes positiivseks osutunud erütrotsüütide suspensioone (standardetiketil **K +).**

## 18.3. Trombotsüütide kontsentraadid

Trombotsüütide kontsentraate valmistatakse kahel viisil:

* mitme doonoritäisverestsaadud *BC-de* kokkuliitmise teel (BC trombotsüütide kontsentraat);
* ühe doonori afereesiprotseduuril (afereesi trombotsüütide kontsentraat).

Afereesiprotseduuril saadud trombotsüütide kontsentraat sisaldab trombotsüüte koguses, mis on võrdväärne 3-4 doonori BC-st saadud trombotsüütidega.

**Näidustused trombotsüütide kontsentraadi ülekandeks:**

* trombotsütopeenia juhud, kui kaasub veritsemine;
* trombotsütopeenia juhud, kui on vaja ennetada veritsust või verejooksu;
* mitmesugused hemorraagilised seisundid, DIK-sündroom;
* massiivne verekaotus.

**Enne ülekannet on oluline:**

* ettevaatlikult preparaati loksutada (vähemalt 50 korda), hoides kotti horisontaalses asendis ja vältides vahu teket;
* kontrollida nn inglijuuste-fenomeni olemasolu, mis on trombotsüütide normaalse funktsionaalsuse tunnuseks (nimetatud fenomeni puudumisel ei anna trombotsüütide kontsentraadi ülekanne oodatud raviefekti).

**Säilitamine:**

spetsiaalses inkubaatoris +20o C...+24o C juures, pidevas liikumises.

**Transport:**

sobival temperatuuril, isotermilises konteineris.

*Transpordi ajal tuleb tagada säilitustemperatuur.*

**18.3.1. BC trombotsüütide kontsentraadid**

**Valmistamine**

Erinevate doonorite täisverest eraldatud leukotsüütide-trombotsüütide kihid (BC)liidetakse omavahel ja suspendeeritakse toitelahuses (PAS II ehk T-Sol). Erirežiimil suspensiooni tsentrifuugimisel sadestatakse erütrotsüüdid ja leukotsüüdid, trombotsüüdid jäävad supernatantsesse vedelikku. Ühest veredoosisist saadud BC-s võib trombotsüütide hulk varieeruda piirides 45…85x 109 (keskmiselt >60 x 109).

**Kvaliteedinäitajad:**

* maht, trombotsüütide ja jääkleukotsüütide sisaldus sõltub kokkuliidetud BC-de arvust;
* pH 6,8 – 7,4.

Valmistoodang võib sisaldada vähesel määral erütrotsüüte.

**Säilitamine:**

spetsiaalses inkubaatoris +20o C… +24o C juures, pidevas liikumises.

***Säilivusaeg:***

*optimaalsetes tingimustes on BC trombotsüütide kontsentraadi kehtivusajaks kuni 7 päeva.*

**Haigla tingimustes mitte asetada külmkappi!** Koheselt üle kanda. Trombokontsentraadi raviefekt on tagatud ainult sel juhul, kui on täidetud transpordiks ja säilitamiseks vajalikud tingimused.

**Transport:**

sobival temperatuuril, isotermilises konteineris.

*Transpordi ajal tuleb tagada säilitustemperatuur.*

Verekeskuses on võimalik vähendada toote mahtu, jaotada toodet väiksemateks doosideks, filtreerida, kiiritada.

**18.3.1.1. 3BC trombotsüütide kontsentraat**

3 BC trombotsüütide kontsentraat on valmistatud kolme doonori kokkuliidetud BC-dest.

**Kvaliteedinäitajad:**

* maht ≥ 150 ml;
* trombotsüütide sisaldus ≥ 160 x 109 tooteühikus;
* leukotsüütide jääksisaldus <0,15 x 109 tooteühikus.

***Säilitamine, säilivusaeg, transport vt p. 17.3.1.***

**18.3.1.2. 4BC trombotsüütide kontsentraat**

4 BC trombotsüütide kontsentraat on valmistatud nelja doonori kokkuliidetud BC-dest.

**Kvaliteedinäitajad:**

* maht ≥ 250 ml;
* trombotsüütide sisaldus ≥ 240 x 109  tooteühikus;
* leukotsüütide jääksisaldus <0,20 x 109 tooteühikus.

***Säilitamine, säilivusaeg, transport vt p. 17.3.1.***

**18.3.1.3. Vähendatud mahuga 4BC trombotsüütide kontsentraat**

**Valmistamine**

4 BC trombotsüütide kontsentraat tsentrifuugitakse ja eemaldatakse osa suspendeerivast lahusest. Mahu vähendamine ligikaudu 25ml ühiku kohta põhjustab keskmiselt 10% trombotsüütide kao.

**Kvaliteedinäitajad**:

* maht vastavalt tellimusele, kuid mitte alla 50 ml;
* trombotsüüdid ≥ 240 x109 tooteühikus enne kontsentreerimist;
* leukotsüütide jääk < 0,2 x109 tooteühikus enne kontsentreerimist\*;
* pH 6,8 – 7,4.

\* nõue on täidetud, kui sellele vastab 75% analüüsitud proovidest.

**Näidustused:**

kliinilised situatsioonid, mille puhul on oluline jälgida ülekantava komponendi kogust.

***Säilivusaeg:***

6 tundi alates mahu vähendamisest.

Haigla tingimustes mitte säilitada, kohe üle kanda.

**Transport:**

sobival temperatuuril, isotermilises konteineris.

*Transpordi ajal tuleb tagada säilitustemperatuur.*

**18.3.1.4. BC trombotsüütide kontsentraat, filtreeritud**

**Valmistamine**

BC trombotsüütide kontsentraat on lastud voolata läbi spetsiaalse filtri. Filtreerimine toimub reeglina kas valmistusprotsessi vältel või kuni 6 tundi peale BC trombotsüütide kontsentraadi valmistamist.

Filtreeritud tootes on leukotsüütide sisaldus alla 0,2 x 106 iga kasutatud BC kohta.

Filtreerimisel on paratamatu trombotsüütide kadu kuni 25%.

**Kvaliteedinäitajad:**

Leukotsüütide sisaldus:

* 3 BC trombotsüütide kontsentraat, filtreeritud < 0,6x106 ühikus\*;
* 4 BC trombotsüütide kontsentraat, filtreeritud < 0,8x106 ühikus\*;

\* nõue on täidetud, kui sellele vastab 90% analüüsitud proovidest.

***Säilitamine, säilivusaeg, transport vt p. 18.3.1***

**18.3.1.5. Vähendatud mahuga 4BC trombotsüütide kontsentraat, filtreeritud**

**Valmistamine**

Filtreeritud 4BC trombotsüütide kontsentraat (vt punkt 17.3.1.4.) tsentrifuugitakse, misjärel eemaldatakse osa suspendeerivast lahusest. Mahu vähendamine ligikaudu 25 ml ühiku kohta põhjustab keskmiselt 10% trombotsüütide kao.

**Kvaliteedinäitajad:**

- maht vastavalt tellimusele, kuid mitte alla 50 ml;

* trombotsüüdid ≥ 240 x109/tooteühikus enne filtreerimist ja kontsentreerimist;
* leukotsüütide jääk < 0,8 x106/tooteühikus enne kontsentreerimist\*;
* pH 6,8 – 7,4.

\* nõue on täidetud, kui sellele vastab 90% analüüsitud proovidest.

**Näidustused:**

kliinilised situatsioonid, mille puhul on oluline vähendada ülekantava komponendi kogust.

***Säilivusaeg:***

6 tundi alates mahu vähendamisest.

Haigla tingimustes mitte säilitada, kohe üle kanda.

**Transport:**

sobival temperatuuril, isotermilises konteineris.

*Transpordi ajal tuleb tagada säilitustemperatuur.*

**18.3.2. Afereesi trombotsüütide kontsentraat**

**Valmistamine**

Afereesi trombotsüütide kontsentraat saadakse ühe doonori verest afereesimeetodil, kasutades afereesiaparaati ja ühekordselt kasutatavat plastikkottide komplekti**.**

Protseduuri käigus on enamik leukotsüütidest eemaldatud ning toode ei vaja täiendavat filtreerimist.

Separatsiooniseadet läbides eraldatakse verest trombotsüüdid, ülejäänud vereosised kantakse doonorile tagasi. Trombotsüüdid suspendeeritakse plasmas või spetsiaalses trombotsüütide säilituslahuses (kontsentratsiooniga <1,5 x 109  trombotsüüti 1,0 ml plasmas/lahuses).

Meetod võimaldab valida doonorit, kui see on oluline nt alloimmunisatsiooni vältimiseks ja alloimmuniseeritud patsiendi efektiivseks raviks.

Afereesi protseduuril kogutud trombotsüütidest on võimalik valmistada 2-3 ravidoosi trombotsüütide kontsentraati.

**Kvaliteedinäitajad:**

* maht 200 ± 50 ml;
* trombotsüütide sisaldus ≥200 x 109 tooteühikus\*;
* leukotsüütide jääk < 1,0 x 106 tooteühikus \*;

\* nõue on täidetud , kui sellele vastab 90% analüüsitud proovidest.

**Säilitamine:**

spetsiaalses inkubaatoris +20o C…+24o C juures, pidevas liikumises.

***Säilivusaeg:***

optimaalsetes tingimustes on afereesi trombokontsentraadi kehtivusajaks 5 -7 päeva.

**Hoiatus! Haigla tingimustes mitte asetada külmkappi!** Koheselt üle kanda. Trombokontsentraadi raviefekt on kindlustatud ainult juhul, kui transpordiks ja säilitamiseks vajalikud tingimused on täidetud.

**Transport:**

sobival temperatuuril, isotermilises konteineris.

*Transpordi ajal tuleb tagada säilitustemperatuur.*

Verekeskuses on võimalik vähendada tooteühiku mahtu ja/või toodet kiiritada, pesta ning jagada lastedoosideks**.**

**18.3.2.1. Vähendatud mahuga afereesi trombotsüütide kontsentraat**

**Valmistamine**

Afereesil saadud trombotsüütide kontsentraat tsentrifuugitakse, seejärel eemaldatakse osa trombotsüütidel olevast plasmast või lahusest T-Sol. Mahu vähendamine ligikaudu 25 ml ühiku kohta põhjustab keskmiselt 10% olemasolevate trombotsüütide kao.

**Kvaliteedinäitajad:**

* maht vastavalt tellimusele, kuid mitte alla 50 ml;
* trombotsüüdid ≥ 200 x 109 tooteühikus enne kontsentreerimist \*;
* leukotsüütide jääk < 1,0 x 106 tooteühikus enne kontsentreerimist \*;
* pH 6,8 – 7,4.

\* nõue on täidetud, kui sellele vastab 90% analüüsitud proovidest.

**Näidustused:**

kliinilised situatsioonid, mille puhul on oluline vähendada ülekantava komponendi kogust (nt väikese kehakaaluga lastel) ning transfusiooniga seotud doonorite arvu.

***Säilivusaeg:***

6 tundi alates mahu vähendamisest.

Haigla tingimustes mitte säilitada, kohe üle kanda.

**Transport:**

sobival temperatuuril, isotermilises konteineris.

*Transpordi ajal tuleb tagada säilitustemperatuur.*

**18.3.3. Kiiritatud trombotsüütide kontsentraadid**

***Valmistamine***

Kiiritatakse edasitöötlemata trombotsüütide kontsentraate (BC trombotsüütide kontsentraat, afereesi trombotsüütide kontsentraat) või vastavalt tellimusele edasi töödeldud trombotsüütide kontsentraate (filtreeritud, lastedoosideks jaotatud, vähendatud mahuga).

Trombotsüütide kontsentraadi säilivusaega kiiritamine ei mõjuta.

# *18.3.4. Pestud afereesi trombotsüütide kontsentraadid*

# *Valmistamine*

*Pestud afereesi trombotsüütide kontsentraat on verekomponent, mis valmistatakse raviasutuse eritellimusel kvaliteedinõuetele vastavast afereesi trombokontsentraadist. Valmistatud tootes on trombotsüüdid suspendeeritud trombotsüütide säilituslahuses. Plasmavalkude sisaldus on viidud miinimumini.*

*Afereesi trombokontsentraadile lisatakse trombotsüütide säilituslahus ja tsentrifuugitakse erirežiimil, seejärel eraldatakse trombotsüütidelt kogu säilituslahus ja korratakse tegevust vähemalt kaks korda (vajadusel ka enam kordi). Trombokontsentraadi pesemisprotseduur loetakse edukaks kui viimases pesulahuses on valgusisaldus ≤ 0,3 g/ühikus. Pestud trombotsüüdid resuspendeeritakse trombotsüütide säilituslahuses.*

*Trombotsüütide kontsentraadi pesemisega võivad kaasneda trombotsüütide kaod kuni 20% ulatuses trombotsüütide esialgsest arvust.*

*Pestud afereesi trombotsüütide kontsentraat on algmaterjaliks alljärgnevate toodete valmistamisel:*

* *vähendatud mahuga afereesi trombotsüütide kontsentraat, pestud;*
* *afereesi trombotsüütide kontsentraat, lastedoos, pestud.*

*Toote „vähendatud mahuga afereesi trombotsüütide kontsentraat, pestud“ valmistamisel vähendatakse trombotsüütide säilituslahuse kogust, trombotsüütide arv jääb võrdväärseks trombotsüütide sisaldusega esialgses tootes.*

*Toote „afereesi trombotsüütide kontsentraat, lastedoos, pestud“ valmistamisel jagatakse pestud afereesi trombokontsentraat väiksemateks doosideks (maksimaalselt neljaks doosiks).*

# *Kvaliteedinäitajad:*

***Afereesi trombotsüütide kontsentraat, pestud:***

* *maht > 150 ml*
* *leukotsüüdid < 1,0 x 106 /ü*
* *trombotsüüdid ≥ 170 x 109 /ü*
* *valk ≤ 0,3 g/ü*

***Vähendatud mahuga afereesi trombotsüütide kontsentraat, pestud:***

* *maht: vastavalt tellimusele*
* *leukotsüüdid < 1,0 x 106 /ü*
* *trombotsüüdid ≥ 170 x 109 /ü*
* *valk ≤ 0,3 g/ü*

***Afereesi trombotsüütide kontsentraat, lastedoos, pestud:***

* *maht: 35-50 ml*
* *leukotsüüdid < 1,0 x 106 /ü*
* *trombotsüüdid ≥ 45 x 109 /ü*
* *valk ≤ 0,3 g/ü*

# *Näidustused:*

*trombotsüütide vähesusest või funktsionaalsetest häiretest tingitud veritsuse või verejooksu ennetamine ja ravimine patsientidel, kellel on olnud korduvad ebaefektiivsed trombotsüütide ülekanded või on tuvastatud plasmavalkude IgA vastased antikehad.*

*Üldine näidustus:*

*trombotsüütide vähesusest või funktsionaalsetest häiretest tingitud veritsuse või verejooksu ennetamine ja ravimine.*

# *Säilitamine:*

*toatemperatuuril +22⁰ ± 2°C*

*spetsiaalsetes trombotsüütide inkubaator/agitaatori kiikuvatel riiulitel.*

# *Säilivusaeg:*

*säilivusaeg 6 tundi.*

***Transport:***

*isotermilises konteineris koos spetsiaalsete säilitustemperatuuri tagavate elementidega +22°C.*

*Transpordi ajal tuleb tagada säilitustemperatuur.*

# *18.3.5 Patogeenredutseeritud afereesitrombotsüütide kontsentraat (suspendeeritud*

# *SSP+ säilituslahuses)*

# *Valmistamine*

*Patogeenredutseeritud afereesi trombotsüütide kontsentraat on verekomponent, mis valmistatakse kvaliteedinõuetele vastavast afereesi trombokontsentraadist. Valmistatud tootes on trombotsüüdid suspendeeritud trombotsüütide säilituslahuses SSP+ (SSP+ lahuse koostis: Sodium citrate 2H2O 3,18g, Sodium acetate 3H2O – 4,42g, Sodium dihydrogenphosphate 2H2O 1,05g, Potassium chloride 0,37g, Magnesium chloride 6H2O 0,30g, Sodium chloride 4,05g, Aqua ad inject ad 1000 ml;*

*pH 7,2). Afereesiprotseduuril kogutud trombokontsentraadile lisatakse 17,5 ml 3mM amotosaleen-vesinikkloriidlahust. Amotosaleeniga segatud trombotsüüte töödeldakse seadmes Intercept Illuminator UVA valgusega. Amotosaleeni ekspositsiooniaeg on kuni 6-16 tundi, seejärel amotosaleen adsorbeeritakse ja trombokontsentraat jagatakse kaheks võrdseks doosiks.*

# *Kvaliteedinäitajad*

* *maht ≥150 ml*
* *leukotsüüdid < 1,0 x 106/ühik*
* *trombotsüüdid ≥ 200 x 109/ühik*

# *Näidustused*

*Üldine näidustus:*

* *trombotsüütide vähesusest või funktsionaalsetest häiretest tingitud veritsuse või verejooksu ennetamine ja ravimine.*

*Ülekandeks kasutada trombotsüütide kontsentraati vastavalt patsiendi ABO grupile ja Rh(D) kuuluvusele.*

***Märkused arstile***

*Vastsündinud patsiente, kes vajavad hüperbilirubineemiavalgusravi ajal trombotsüütide ülekannet, tuleb ravida valgusraviseadmetega, mis ei anna valgust alla 425 nm, et vältida UVA-valguse ja psoraleeni vahelise koostoime teoreetiliselt võimalikku võimendamist, mis võib põhjustada erüteemi.*

# *Säilitamine*

*Spetsiaalsetes trombotsüütide inkubaator/agitaatori kiikuvatel riiulitel.*

# *Säilivusaeg*

*Toatemperatuuril +22⁰ ± 2°C säilivusaeg 7 päeva.*

***Transport***

*Isotermilises konteineris koos spetsiaalsete säilitustemperatuuri tagavate elementidega +22°C.*

*Transpordi ajal tuleb tagada säilitustemperatuur.*

## 18.4. Värskelt külmutatud plasma

*Värskelt külmutatud plasmat valmistatakse kahel viisil:*

* *doonori täisverest saadud plasmast;*
* *afereesiprotseduuril meesdoonorilt saadud plasmast.*

***18.4.1.Doonori täisverest saadud plasma***

**Valmistamine**

Plasma eraldatakse tsentrifuugitud täisverest hermeetiliselt suletud süsteemi kaudu verevõtukoti küljes olevasse tühja plasma kotti. Külmutatakse viisil ja temperatuuril (temperatuur plasmakoti südamikus peab langema temperatuurini -30°C maksimaalselt 60 minuti jooksul), millega tagatakse labiilsete hüübimisfaktorite funktsionaalsus. Sisaldab kõiki plasmavalkusid, sealhulgas nii labiilseid hüübimisfaktoreid (V, VIII) kui ka inhibiitoreid ja konservant CPD lahust ~ 30 - 40 ml.

**Näidustused:**

* hüübimisfaktori defitsiidist tingitud verejooksu puhul, kui ei ole võimalik kasutada vastavat spetsiifilist preparaati;
* paljude hüübimisfaktorite samaaegse defitsiidi puhul (DIK-sündroom, massiivne verekaotus).

**Kvaliteedinäitajad:**

- maht 245 – 310 ml;

- Faktor VIII:c > 0,7 TÜ/ml;

- välimus: selge või kergelt hägune vedelik ilma nähtavate hemolüüsi tunnusteta;

- värvus kollane kuni rohekas;

- rakkude jääk:

erütrotsüüte < 6,0 x 109 / L;

leukotsüüte < 0,1 x 109 / L;

trombotsüüte < 50 x 109 / L.

**Säilitamine:**

optimaalseks säilitustemperatuuriks on -26oC või alla selle.

***Säilivusaeg:***

säilivusaeg sõltub säilitamistingimustest:

36 kuud -26o C või alla selle;

3 kuud -18o C kuni –25o C.

**Transport:**

sobival temperatuuril, isotermilises konteineris.

*Transpordi ajal tuleb tagada säilitustemperatuur.*

***18.4.2. Afereesiprotseduuril saadud plasma***

***Valmistamine***

*Värskelt külmutatud plasma valmistatakse afereesimeetodil kogutud plasmast, kasutades afereesiaparaati ja ühekordselt kasutatavat plastikkottide komplekti. Toote kvaliteedinõuded on vastavuses värskelt külmutatud plasma kvaliteedinõuetega. Afereesi plasma kogumine toimub plasmaafereesi -ja multikomponent-afereesiprotseduuri teostamisel.*

Olenevalt afereesiprotseduuril saadud plasma kogusest *jaotatakse* plasma kaheks või kolmeks doosiks ja viiakse läbi nõuetekohane külmutamine. Afereesimeetodil kogutud plasmas on jääkrakkude sisaldus viidud miinimumini.

***Näidustused:***

afereesi värskelt külmutatud plasma kasutamise näidustused on sarnased täisvere ümbertöötlemisel saadud plasmaga (vt p. 17.4.1).

**Üldine näidustus:**

* hüübimishäirete ravi.

Vajadusel on võimalik manustada ühele patsiendile ühelt doonorilt kogutud ja sellest valmistatud 2-3 doosi värskelt külmutatud plasmat. Afereesiplasma kasutamisel on võimalik vähendada patsiendile ekspresseeritavate doonorite hulka, seega on väiksem oht saada verega edasikanduvaid nakkusi ning immunomodulatiivset koormust.

# *Kvaliteedinäitajad:*

* maht > 200 - 240 ml
* erütrotsüüdid < 6,0 x 109 /L
* leukotsüüdid < 0,1 x 109 /L
* trombotsüüdid < 50 x 109 /L

***Säilitamine:***

*optimaalseks säilitustemperatuuriks on -26oC või alla selle.*

# *Säilivusaeg:*

*säilivusaeg sõltub säilitamistingimustest:*

*36 kuud -26o C või alla selle;*

*3 kuud -18o C kuni –25o C.*

**Transport:**

sobival temperatuuril, isotermilises konteineris.

*Transpordi ajal tuleb tagada säilitustemperatuur.*

***18.4.3. Nõuded ja soovitused plasma kasutamisel***

**Plasma *(kõik liigid)* ordineerimisel arvestada järgmisi aspekte:**

* Patsiendile ülekandeks valida plasma vastavalt patsiendi ABO grupile.
* Lastele ja fertiilses eas naistele valida plasma vastavalt patsiendi ABO grupile ja Rh(D) kuuluvusele.
* Plasma manustamine ei ole näidustatud patsientidele, kellel:
* on tuvastatud plasmavalkude (IgA) vastased antikehad;
* puuduvad hüübimishäired;
* on tuvastatud plasmavalkude talumatus.
* Plasma manustamine ei ole näidustatud veremahu korrigeerimiseks, kui ei esine samaaegselt hüübimisfaktorite defitsiiti.

**Tähelepanu!**

1. Plasma sulatatakse vahetult enne manustamist spetsiaalses soojendis +37o C juures.
2. Esialgu on sulanud plasmas krüoglobuliinide helbeline sade, mis kaob temperatuuri tõusmisel plasmas üle +10oC.
3. Plasma manustamiseks kasutatakse vereülekande süsteemi.
4. Pärast plasma ülessulatamist peab plasma võimalikult kiiresti üle kandma.
5. Kerge lipeemilisus ei ole takistuseks plasma ülekandmisel.
6. Külmunud toote plastik on väga rabe ja võib kergesti puruneda.
7. Ülessulatatud plasma korduv külmutamine ei ole lubatud.

## 18.5. Krüopretsipitaat

**Valmistamine**

Komponent on saadud värskelt külmutatud *afereesi -või vere*plasma töötlemisel ning sisaldab plasma krüoglobuliinide fraktsiooni: F VIII:c, von Willebrand´i faktorit, fibrinogeeni, F XIII ja fibronektiini.

Värskelt külmutatud plasma sulatatakse +2oC…+6oC juures. Sellistes tingimustes jääb plasmasse helbeline krüoglobuliinide sade, mis sadestatakse tsentrifuugimise teel.

Sademele jäetakse 40 - 50 ml supernatantset plasmat, ülejäänud supernatantne plasma eemaldatakse.

**Kvaliteedinäitajad:**

* maht 40 - 50 ml;
* F VIII:c > 70 TÜ/tooteühikus;
* fibrinogeeni > 140 mg / tooteühikus.

**Näidustused:**

* F VIII:c defitsiitsed seisundid (hemofiilia A, von Willebrandi haigus), kui ei ole käepärast teisi viirusinaktiveeritud tooteid;
* dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon (DIK);
* fibrinogeeni defektid (kvantitatiivsed ja kvalitatiivsed).

**Säilitamine:**

optimaalseks säilitustemperatuuriks on -26oC või alla selle.

***Säilivusaeg:***

Säilivusaeg sõltub säilitamise tingimustest:

36 kuud –26o C või alla selle;

3 kuud –18o C kuni –25o C.

**Transport**:

spetsiaalsel temperatuuril, isotermilises konteineris.

Transpordi ajal tuleb tagada säilitustemperatuur.

**Tähelepanu!**

1. Krüopretsipitaat sulatatakse +37o C juures vahetult enne manustamist.
2. Külmunud toote plastik on väga rabe ja võib kergesti puruneda.
3. Ülessulatatud toote korduv külmutamine ei ole lubatud.
4. Krüopretsipitaadi manustamine patsiendile toimub vereülekande süsteemi abil.
5. Esialgu on sulanud krüopretsipitaadis krüoglobuliinide helbeline sade, mis kaob toote soojenemisel temperatuuril ≥ +10° C.
6. Pärast krüopretsipitaadi ülessulatamist peab verekomponendi koheselt üle kandma

## 18.6. Verekomponendid lastele

Verekomponentide lastedoose valmistatakse doonoritelt, kelle valikuks on kehtestatud lisakriteeriumid (vt punkt 4.2). Korduvalt ja regulaarselt verd loovutanud doonorite veri on viirusohutum, sest doonoreid on korduvalt uuritud viiruskandluse suhtes.

*Lastele on soovitav kasutada ainult filtreeritud verekomponente. Filtreertud verekomponent on aktsepteeritav alternatiivina CMV negatiivsele verele.*.

Värskelt külmutatud plasma lastele valmistatakse enamasti afereesimeetodil saadud AB Rh neg plasmast, mis on kogutud meesdoonoritelt.

**18.6.1. Koosteveri**

**Valmistamine**

Värskelt külmutatud *afereesi* plasma sulatatakse. Vähese leukotsüütide sisaldusega filtreeritud erütrotsüütide suspensioon tsentrifuugitakse, supernatantne vedelik eemaldatakse. Erütrotsüütide ja plasma kotid ühendatakse voolikute steriilse ühendamise seadmega. Erütrotsüütidele lisatakse vajalik kogus plasmat. Vastavalt tellimusele preparaat kiiritatakse.

Reeglina suspendeeritakse koostevere valmistamisel 0 Rh-negatiivsed erütrotsüütid AB Rh-negatiivses plasmas. ABO konflikti puudumisel võib kasutada retsipiendi ABO veregrupi erütrotsüüte. Nõutav on immunoloogiline sobivus ema verega.

Raviasutuse eritellimusel viiakse läbi erütrotsüütide individuaalne ristsobitamine.

Koostevere valmistamiseks kasutatakse kuni 5 päeva vanust erütrotsüütide suspensiooni.

**Kvaliteedinäitajad:**

- maht vastavalt tellimusele;

- hematokrit 0,40 – 0,50 L/L;

- leukotsüütide saisaldus < 1 x 106 tooteühikus \*;

\* nõue on täidetud, kui sellele vastab 90% analüüsitud proovidest.

**Näidustused:**

* vastsündinute verevahetus;
* imikule teostatav massiivne vereülekanne.

**Säilitamine:**

+2°C…+6°C;

Kasutada hiljemalt 24 tunni jooksul peale valmistamist.

***Transport****:*

*spetsiaalsel temperatuuril, isotermilises konteineris.*

*Transpordi ajal tuleb tagada säilitustemperatuur.*

**18.6.2. Erütrotsüütide suspensioonid lastele**

**18.6.2.1 Erütrotsüütide suspensioon vähese leukotsüütide sisaldusega, lastedoos**

**Valmistamine**

Erütrotsüütide suspensioon vähese leukotsüütide sisaldusega (vt punkt 17.2.1.) jaotatakse hermeetiliselt suletud süsteemis enam-vähem võrdseteks lastedoosideks. Selleks ühendatakse erütrotsüütide koti külge omavahel ühendatud 60 – 150ml kottidega lastekottide komplekt (komplektis 3 või 6 lastekotti), millesse lastakse voolata soovitud kogus komponenti.

**Kvaliteedinäitajad:**

* maht vastavalt tellimusele 60 ml kuni 150 ml;
* hematokrit 0,50 – 0,70 L/L;
* leukotsüütide sisaldus < 1,2x109 tooteühikus enne jaotamist\*;
* hemoglobiin ≥43 g tooteühikus enne jaotamist;
* hemolüüs säilivusaja lõpus < 0,8 % erütrotsüütide massist;

\* nõue on täidetud, kui sellele vastab 90 % analüüsitud proovidest.

**Näidustused:**

* aneemia;
* asendusravi verekaotuse puhul.

**Hoiatus!**

Kontrollida tähelepanelikult transfusiooni kiirust!

Ohutuks loetakse ülekantavat mahtu 5 ml/kg/*t.*

**Säilitamine:**

+20...+60 C, säilivusaeg 35 päeva.

**Transport:**

sobival temperatuuril, isotermilises konteineris.

*Transpordi ajal tuleb tagada säilitustemperatuur.*

**18.6.2.2 Erütrotsüütide suspensioon, lastedoos, filtreeritud**

**Valmistamine**

Vähendatud leukotsüütide sisaldusega filtreeritud erütrotsüütide suspensioon (vt punkt 17.2.2.) või afereesi erütrotsüütide suspensioon (vt punkt 7.2.2.) jaotatakse hermeetiliselt suletud süsteemis enam-vähem võrdseteks doosideks. Selleks ühendatakse erütrotsüütide koti külge kolmest või kuuest omavahel ühendatud 60-150 ml kotist koosnev kottide komplekt ja lastakse voolata sinna vajalik kogus komponenti.

**Kvaliteedinäitajad:**

* maht vastavalt tellimusele 60 ml kuni 150 ml;
* hematokrit 0,50 – 0,70 L/L;
* jääkleukotsüütide sisaldus < 1x106 tooteühikus enne jaotamist\*;
* hemoglobiin ≥ 40 g tooteühikus enne jaotamist;

\* nõue on täidetud, kui sellele vastab 90% analüüsitud proovidest.

**Näidustused:**

* aneemia;
* asendusravi verekaotuse puhul.

**Hoiatused:**

Kontrollida tähelepanelikult transfusiooni kiirust!

Ohutuks loetakse ülekantavat mahtu 5 ml/kg/t.

**Säilitamine:**

+20...+60 C, säilivusaeg 35 päeva.

**Transport:**

sobival temperatuuril, isotermilises konteineris.

*Transpordi ajal tuleb tagada säilitustemperatuur.*

**18.6.2.3. Pestud erütrotsüütide suspensioon, lastedoos, filtreeritud**

**Valmistamine**

Filtreeritud erütrotsüütide suspensioon *või afereesi erütrotsüütide suspensioon* pestakse ning jaotatakse hermeetiliselt suletud süsteemis enam-vähem võrdselt 2-3 lastedoosiks.

**Kvaliteedinäitajad:**

* maht vastavalt tellimusele;
* hematokrit 0,65-0,75 L/L;
* hemoglobiin ≥ 40 g tooteühikus enne jaotust;
* hemolüüs valmistusprotsessi lõpus < 0,8% erütrotsüütide massist;
* valgusisaldus viimases pesulahuses <0,5 g\*;
* leukotsüütide sisaldus filtreeritud ühikus < 1x106 \*\* enne jaotust;

\* selline valgusisaldus kindlustab IgA sisalduse alla 0,2 mg/ühikus enne jaotust

\*\* nõue on täidetud, kui sellele vastab 90% analüüsitud proovidest.

**Näidustused:**

aneemiliste seisundite raviks lastele, kellel on plasma valkude vastased antikehad, eriti anti IgA või kellel on varemalt esinenud raskeid allergilisi reaktsioone verekomponentide ülekandel.

**Säilitamine:**

+20...+60 C.

***Säilivusaeg:***

*kuni* 24 tundi *suspendeeritud* 0,9% NaCl lahuses;

*kuni* 72 tundi *suspendeeritud* SAGM lahuses.

# Transport:

Sobival temperatuuril, isotermilises konteineris.

*Transpordi ajal tuleb tagada säilitustemperatuur.*

**18.6.2.4. Erütrotsüütide suspensioon üsasiseseks ülekandeks**

**Valmistamine**

Filtreeritud kuni 5 päevane erütrotsüütide suspensioon (17.2.3.) *või kuni 5 päevane afereesi erütrotsüütide suspensioon* tsentrifuugitakse *ning* supernatantne vedelik eemaldatakse. Vajadusel lisatakse tootele NaCl 0,9% kuni nõutava hematokriti saavutamiseni. Komponendi valmistamisel kasutatakse veregruppi sobivaid erütrotsüüte. Kui emal esinevad erütrotsütaarsed antikehad loote erütrotsüütide vastu, valitakse erütrotsüüdid, millel vastav antigeen puudub. Eluvõimeliste T-lümfotsüütide inaktiveerimiseks ja transfusioonist indutseeritud transfusioonreaktsiooni „Transplantaat peremehe vastu“ ärahoidmiseks kiiritatakse preparaati gamma kiirgusega.

**Kvaliteedinäitajad:**

* hematokrit 0,70 - 0.85 L/L.

**Näidustused:**

* raske loote aneemia.

**Hoiatus!** Jälgida tuleb transfusiooni kiirust, et vältida tsirkulatoorset ülekoormust.

**Säilitamine:**

+20...+60 C.

Kasutada hiljemalt 24 tunni jooksul peale valmistamist.

**Transport:**

sobival temperatuuril, isotermilises konteineris.

*Transpordi ajal tuleb tagada säilitustemperatuur.*

**18.6.3. Värskelt külmutatud plasma, lastedoos**

**Valmistamine**

Värske AB RhD neg afereesi plasma, mis on kogutud meesdoonorilt, jaotatakse hermeetiliselt suletud süsteemis 60 kuni 150ml doosideks, mille omadused vastavad värskelt külmutatud plasma omadustele.

**Kvaliteedinäitajad:**

* maht kuni 60 – 150 ml;
* F VIII:c > 0,7 TÜ/ml;
* jääkrakkude sisaldus:

erütrotsüüte <6 x109/L;

leukotsüüte <0,1x109/L;

trombotsüüte <50 x109/L.

**Näidustused:**

* hüübimishäirete puhul, kui ei ole võimalik kasutada vastavat viirusinaktiveeritud spetsiifilist preparaati;
* paljude hüübimisfaktorite samaaegse defitsiidi puhul ja kui puudub alternatiiv viirusinaktiveeritud preparaatide kasutamiseks;
* üksiku hüübimisfaktori kaasasündinud defitsiidi korral, kui puudub vastav kontsentreeritud preparaat.

***Säilitamine:***

*optimaalseks säilitustemperatuuriks on -26oC või alla selle.*

***Säilivusaeg:***

*Säilivusaeg sõltub säilitamise tingimustest:*

*36 kuud –26o C või alla selle;*

*3 kuud –18o C kuni –25o C.*

***Transport****:*

*spetsiaalsel temperatuuril, isotermilises konteineris.*

*Transpordi ajal tuleb tagada säilitustemperatuur.*

**Hoiatused:**

* värskelt külmutatud plasma ei ole sobiv ravivahend veremahu korrigeerimiseks, kui ei esine samaaegselt hüübimisfaktorite defitsiiti;
* värskelt külmutatud plasma ei ole sobiv ravivahend immuunglobuliinide defitsiidi korvamiseks;
* värskelt külmutatud plasmat ei tohiks kasutada patsientidel, kellel esineb talumatust plasmavalkude suhtes;
* AB RhD plasma kasutamisel ei pea arvestama patsiendi veregrupi ja RhD kuuluvusega.

**18.6.4. Trombotsüütide kontsentraadid, *lastedoos***

Trombotsüütide kontsentraate lastele valmistatakse analoogselt täiskasvanutele mõeldud preparaatidega, kuid sageli on vajalik väiksem maht. Trombotsüütide ülekandel lastele on soovitav vältida HLA- alloimmunisatsiooni ohtu. Selle tõttu peaksid kõik lastele ülekantavad trombotsüütide kontsentraadid olema filtreeritud ning vajadusel ka kiiritatud.

**Näidustused:**

Trombotsüütide vähesusest või funktsionaalsetest häiretest tingitud veritsuse või verejooksu ennetamine ja ravimine.

**Nõutavad tegevused enne trombotsüütide kontsentraati ülekannet:**

* komponenti tuleb ettevaatlikult ja vähemalt 50 korda loksutada, hoides kotti horisontaalses asendis ja vältides vahu teket;
* visuaalselt kontrollida nn inglijuuste-fenomeni olemasolu, mis on trombotsüütide normaalse funktsionaalsuse tunnuseks (nimetatud fenomeni puudumisel ei anna trombotsüütide kontsentraadi ülekanne oodatud raviefekti).

**Säilitamine:**

+20o ...+24oC juures, pidevas liikumises.

**Haigla tingimustes mitte asetada külmkappi, kohe üle kanda.** Trombotsüütide raviefekt on kindlustatud ainult sel juhul, kui on täidetud transpordiks ja säilitamiseks ette nähtud nõuded.

**Transport:**

sobival temperatuuril, isotermilises konteineris.

*Transpordi ajal tuleb tagada säilitustemperatuur.*

**18.6.4.1. Afereesi trombotsüütide kontsentraat, lastedoos**

**Valmistamine**

Afereesi trombotsüütide kontsentraat jaotatakse hermeetiliselt suletud süsteemis kuni neljaks lastedoosiks. Kõik jaotatud ühikud *on võimalik* reserveerida ühele lapsele. Selliselt on võimalik vähendada ülekannetega seotud doonorite arvu ja ühtlasi viiruste ülekandumise võimalikku riski.

**Kvaliteedinäitajad:**

* maht vastavalt tellimusele;
* trombotsüütide sisaldus ≥ 200 x 109 tooteühikus enne jaotust\*;
* leukotsüütide jääk < 1,0 x106 tooteühikus enne jaotust\*;
* pH 6,8 – 7,4.

\* nõue on täidetud, kui sellele vastab 90% analüüsitud proovidest.

Valmistoodang võib sisaldada vähesel määral erütrotsüüte.

***Säilitamine:***

+20o ...+24oC juures, pidevas liikumises.

***Säilivusaeg:***

optimaalsetes tingimustes on afereesi trombotsüütide kontsentraatide lastedooside säilivusajaks kuni 5 päeva. Haigla tingimustes mitte säilitada, kohe üle kanda.

***Transport:***

*sobival temperatuuril, isotermilises konteineris.*

*Transpordi ajal tuleb tagada säilitustemperatuur.*

**18.6.4.2. Vähendatud mahuga trombotsüütide kontsentraadid:**

**-** vähendatud mahuga 4BC trombotsüütide kontsentraat (vt punkt 17.3.1.3);

- vähendatud mahuga 4BC trombotsüütide kontsentraat, filtreeritud (vt punkt 17.3.1.5);

- vähendatud mahuga afereesi trombotsüütide kontsentraat (vt punkt 17.3.2.1).

# 19. Plasmaderivaadid

Plasmaderivaate valmistatakse *mitmete* doonorite kokkuvalatud plasmast litsenseeritud farmaatsiatööstuse tingimustes. Plasmaderivaadid on kõrge puhtusastmega inimplasma valgud ja *kehtivusajaga rohkem* kui 1 aasta. Plasmaderivaatide tootmisel on rakendatud viiruste eemaldus- ja inaktivatsiooniprotseduure. Kõik plasmaderivaadid kuuluvad registreerimisele Riigi Ravimiametis.

Euroopas koordineerivad plasma fraktsioneerimist kaks professionaalset organisatsiooni:

* Euroopa Plasmapreparaatide Assotsiatsioon (The Plasma Protein Therapeutics Association) (PPTA). Selle organisatsiooni raames valmistatakse plasmatooteid vabatahtlike tasuta doonorite vereplasmast;
* Euroopa Plasma Fraktsioneerimise Tööstuse Assotsiatsioon (EPFIA). Selle organisatsiooni raames kasutatakse nii tasuta kui ka tasuliste doonorite plasmat ja ka imporditud plasmat.

Plasmatoodete kvaliteedinõuded on *määratletud* Euroopa Farmakopöa konventsiooni poolt ning heaks kiidetud Euroopa Nõukogu liikmesmaade poolt. Euroopa Nõukogu ja Euroopa Liidu poolt välja antavad ettekirjutused võtavad nõudmised plasmatoodetele kokku järgmiselt:

* tootmise ja puhastusprotsesside täielik valideeritus;
* kohustuslikud lisauuringud lähteplasma viirusohutuse tõstmiseks;
* püsivalt stabiilne koostis;
* spetsiifilise viiruskontaminatsiooni puudumine;
* uuringud ja riigi ravimiturule vabastamine riikliku institutsiooni poolt.